


INDOLE DERIVATIVE AND ANTICANCER AGENT RESISTANCE OVERCOMER CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

Publication number: JP5043544 (A)

Also published as:

Publication date: 1993-02-23

 JP3223193 (B2)

Inventor(s): AKIYAMA SHINICHI; SAKAI SHINICHIRO; SUEDA NORIYOSHI;
KATO HIROKI; TAKAHASHI TOSHIHIRO; SUGITA MASANORI;
SUZUKI CHIKAKO

Applicant(s): NISSHIN FLOUR MILLING CO

Classification:

- **International:** A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404; A61K31/44;
A61K31/4427; A61K31/4433; A61K31/4439; A61K31/47;
A61K31/4709; A61P35/00; A61P43/00; C07D209/12;
C07D209/14; C07D401/06; C07D401/12; C07D401/14;
C07D409/14; C07D209/12; A61K31/40; A61K31/403;
A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/47; A61K31/4709;
A61P35/00; A61P43/00; C07D209/00; C07D401/00;
C07D409/00; C07D209/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/44;
A61K31/47; C07D209/12; C07D209/14; C07D401/06;
C07D401/12; C07D401/14; C07D409/14

- **European:**

Application number: JP19910200466 19910809

Priority number(s): JP19910200466 19910809

Abstract of JP 5043544 (A)

PURPOSE: To obtain a new indole derivative capable of powerfully suppressing function of p-glycoprotein without any side effects such as hypotensive action and an acid addition salt with a pharmacologically permissible acid.

CONSTITUTION: An indole derivative expressed by formula I (R<1> is H, formula II (R is H, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or nitro; X is wCH₂, SO₂ or CO); R<2> is H, formula III, IV, V, etc.; R<3> is dibenzylaminoethyl or (CH₂)_l-Ym(CH₂)_n-Py (Y is O, SNH, NMe, etc.; Py is pyridyl or pyridonyl; l is 1-3; m and n are 0 or 1)) and its acid addition salt with a pharmacologically permissible acid, e.g. 1-phenylsulfonyl-3-[2-(2-pyridyl)ethyl]indole. The exemplified compound in formula I is obtained by reacting indole with 2-vinylpyridine, providing 3-[2-(2-pyridyl)ethyl]indole and then reacting the resultant compound with phenylsulfonyl chloride.



I



II



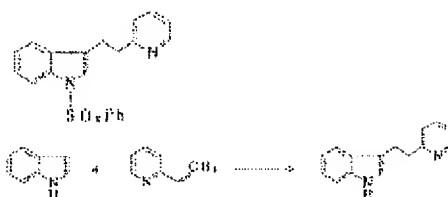
III



IV



V



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-43544

(43) 公開日 平成5年(1993)2月23日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/12		9283-4C		
A 6 1 K 31/40		7252-4C		
31/44	A D U	7252-4C		
31/47	A G Z	7252-4C		
C 0 7 D 209/14		9283-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全18頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-200466

(22) 出願日 平成3年(1991)8月9日

(71) 出願人 000226998

日清製粉株式会社

東京都中央区日本橋小網町19番12号

(72) 発明者 秋山 伸一

鹿児島県鹿児島市山田町2660番地93

(72) 発明者 坂井 進一郎

千葉県千葉市弥生町1-144

(72) 発明者 末田 憲義

埼玉県入間郡鶴ヶ島町南町1丁目21番5号

(72) 発明者 加藤 浩樹

埼玉県川越市砂新田80番地8

(74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

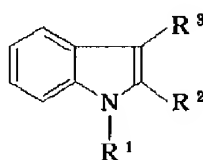
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール誘導体およびそれらを有効成分とする抗癌剤耐性克服物質

(57) 【要約】

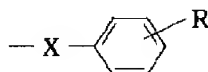
【構成】 本発明は次の一般式

【化1】



(式中、R¹は水素、または式

【化2】



で表わされる基であってRは水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンまたはニトロ基を、Xは-CH₂、-SO₂-または-CO-を表わし、R²は水素またはヒドロキシペンチル、アセチルオキシペンチル、ヒドロキシ(フェニル)メチル、ヒドロキシ(ピリジル)メチルなどの基を表わし、R³はジベンジルアミノエチ

ル、または-O-、-S-、-NH-などで中断されることもあるアルキレン鎖にピリジルまたはピリドニル基が結合した基)で示される新規なインドール誘導体とその製造およびその用途に関する。

【効果】 本化合物は抗癌活性増強剤として有用である。

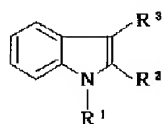
1

2

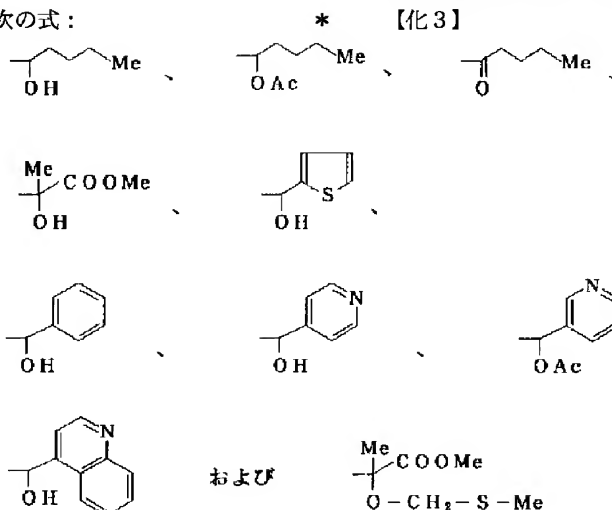
【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式 (I)

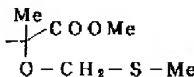
【化1】



(I)

(式中、R¹は水素または次の式：

および



から成る群から選ばれる基であり、

R²はジベンジルアミノエチルまたは次の式： $-(CH_2)_1-Y-(CH_2)_n-Py$ で表わされる基であって、式中、Yは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ または $-N(CO_2Et)-$ であり、Pyはピリジルまたはピリドニル基であり、

1は1、2または3、mは0または1、nは0または1を表し、そしてMeはメチル、Etはエチルを表わす)で表わされるインドール誘導体、およびその薬理学的に許容されうる酸との付加塩。

【請求項2】 請求項1に記載された、一般式 (I) で表わされるインドール誘導体、またはその薬理学的に許容されうる酸との付加塩を有効成分として含有する抗癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

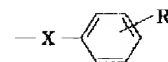
【産業上の利用分野】 本発明は新規なインドール誘導体、およびその薬理学的に許容されうる酸との塩、さらにそれらを有効成分として含有する抗癌および抗癌活性増強剤に関する。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする問題点】 最近、白血病、悪性リンパ腫などの制癌剤あるいは抗癌剤が種々開発されている。しかしながら、いずれの薬剤も癌を完全に治療させるものではない。

【0003】 例えば、アドリアマイシンはその抗癌スペクトルの広いことが特徴であり、乳癌、膀胱癌、肺癌、

* 【化2】



で表わされる基であって、式中、Rは水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子またはニトロ基を、Xは $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ または $-CO-$ を表わし、R²は水素および次の式の基：

【化3】

辜丸腫瘍、悪性リンパ腫そして急性白血病などに対する抗腫瘍効果が知られている。しかしながら、これらの薬剤にも限界があり、また薬剤耐性の問題、すなわち使用したアドリアマイシンに対して耐性を示す癌細胞が発現し始め、しかも厄介なことには、このアドリアマイシン耐性癌細胞は、他の薬剤に対しても耐性を示す(多剤耐性)という様な問題が生じてくる。かかる問題は、アドリアマイシンに限った事ではなく、他の薬剤に対しても同様である。

【0004】 この多剤耐性は化学療法剤の流出増大に基づく薬剤蓄積の減少に関連している。この作用は170 Kダルトンのp-糖蛋白と呼ばれる膜タンパクの過剰発現によるものである。p-糖蛋白は抗癌剤結合部位とATP結合部位を有し、能動的排出によって抗癌剤の細胞外への排出を行なうポンプとして機能している。このp-糖蛋白の機能を抑制する化合物としては、ベラパミルやニフェジピン等のカルシウム拮抗剤、トリフロベラジン等のカルモジュリン阻害剤、セファランチン、レセルピン等のアルカロイドなどが知られている。その作用メカニズムはこれらの化合物がp-糖蛋白の抗癌剤結合部位に結合することによって、p-糖蛋白への抗癌剤の結合を抑制するというものである。

【0005】 この抗癌剤に対する耐性を克服する手段として、抗癌剤と上記した化合物を同時に投与する試みがなされている。たとえば、ベラパミルを抗癌剤と同時に投与することにより耐性癌細胞の抗癌剤の能動的排出機能を阻害し、癌細胞内の抗癌剤濃度を上昇させて癌細胞

の耐性を克服しようとするものである。

【0006】しかしながら、抗癌剤とベラパミルなどのカルシウム拮抗剤との併用療法では、カルシウム拮抗剤の主作用である血圧降下作用が副作用として現われるために、またいずれの化合物もp-糖蛋白抑制作用が不十分でその耐性克服作用が弱いために臨床使用が著しく制限されていた。

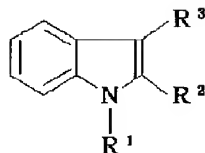
【0007】

【問題を解決するための手段】前述した問題点を解決するため、血圧降下作用等の副作用を有さずP-糖蛋白の機能を強力に抑制する化合物を見出すべく鋭意研究の結果、下記するインドール誘導体がp-糖蛋白の機能を強力に抑制する作用を有することを見出して本発明を完成させるに至った。

【0008】本発明は、次の一般式(I)で表わされる新規なインドール誘導体およびその薬理学的に許容されうる酸との付加塩に関するものである。

*【0009】

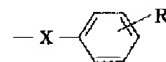
【化4】



(I)

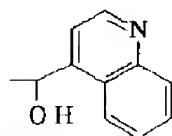
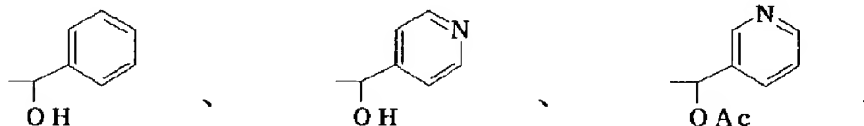
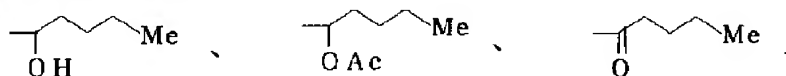
(式中、R¹は水素または次の式：

【化5】

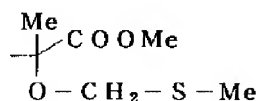


で表わされる基であって、式中、Rは水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子またはニトロ基を、Xは-CH₂-、-SO₂-または-CO-を表わし、R²は水素および次の式の基：

【化6】



および



から成る群から選ばれる基であり、R³はジベンジルアミノエチルまたは次の式：-(CH₂)₁-Y-(CH₂)ₘ-Pyで表わされる基であって、式中、Yは-O-、-S-、-NH-、-NMe-または-N(CO₂Et)-であり、Pyはピリジルまたはピリドニル基であり、1は1、2または3、mは0または1、nは0または1を表し、そしてMeはメチル、Etはエチルを表わす)。

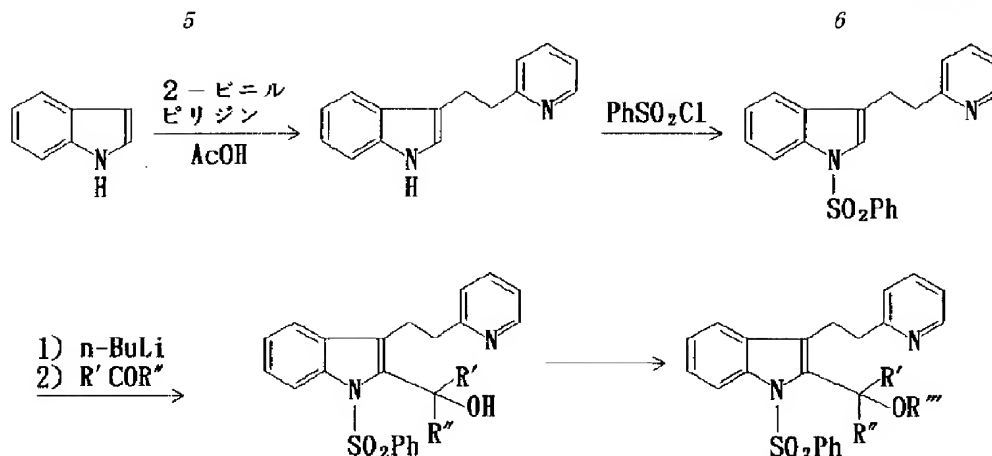
【0010】本発明の一般式(I)で示される化合物、およびその薬理学的に許容されうる酸との塩は、抗癌および抗癌活性増強作用を示すことが後述の試験において

示される。従ってこの式(I)で示される化合物は、抗癌および抗癌活性増強剤として有用である。生理活性についての詳細は後記の実施例に記載されている。

【0011】本発明の一般式(I)で示される化合物は、そのインドール環上の置換基R¹、R²およびR³の種類に応じて種々の方法によって合成することができ、合成ルートの典型例は次のスキーム1およびスキーム2で示すことができる)。

【0012】スキーム1

【化7】



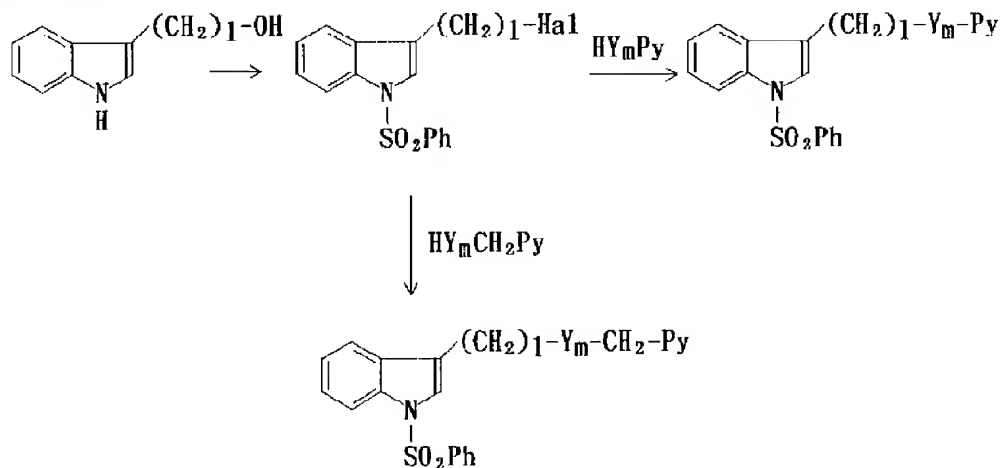
【0013】〔上記式中、R' および R'' は水素、M e、n-Bu、Ph、

*



および-COOMeから選ばれ、R' ' ' はAc、-C 20※【0014】スキーム2
H₂-S-Meである。〕

※ 【化9】



〔上記式中、l、m、Y、Pyは上記で定義した通りである。〕

【0015】本発明の一般式(I)で示される化合物は所望によって薬理学的に許容されうる酸との付加塩に変換することができ、これらの酸付加塩も本発明の範囲に包含されるものである。そして、酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸の塩類、酢酸、コハク酸、酪酸、シュウ酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、ステアリン酸、くえん酸、酒石酸、乳酸などの有機酸の塩類が挙げられる。

【0016】この一般式(I)で表わされる化合物を医薬としての用途に使用する場合には種々の投与形態の製剤とすることが出来る。すなわちこの製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、溶剤、エマルジョンまたは懸濁液の形の液剤の形で投与するこ

とが出来る。また非経口的投与の場合には注射溶液の形で投与される。これらの製剤の調製に当たっては、製剤化のための周知の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調整剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することが出来る。

【0017】本発明の抗癌および抗癌活性増強剤の投与方法、投与量に特に制限はなく、各種製剤形態、患者の性別、疾患の程度により適宜選択されるが、有効成分の一日あたりの投与量は好ましくは1mg~2000mgである。

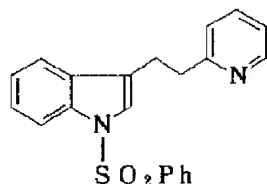
【0018】以下に本発明を実施例によってさらに詳細に説明するが、これは本発明を単に説明するだけのものであって、実施例の記載は何等本発明を限定するものではない。

7

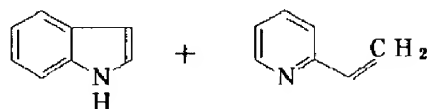
【0019】実施例1

1-フェニルスルホニル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化10】



* 10



インドール (23.4 g) および 2-ビニルピリジン (23.1 g) を酢酸に溶解し、8時間加熱還流した。酢酸を減圧留去した後残渣をクロロホルムに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) したあと溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた粗結晶をジクロロメタン-n-ヘキサンから再結晶して標題の化合物 (26.8 g) を得た。

【0021】ii) 1-フェニルスルホニル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドールの製造

上記 i) で得られた 3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール (20 g) をベンゼン (150 ml) に溶解し、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム (2 g) を加えた後、氷冷下激しく攪拌しつつ水酸化ナトリウム水溶液 (50%, 50 ml) およびフェニルスルホニルクロライド (24 g) を滴下した。室温で2時間反応させた後、水を加えて有機層を分取し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。エーテル-n-ヘキサンで再結晶して標題の化合物 (31 g) を得た。

【0022】mp. 88.0°

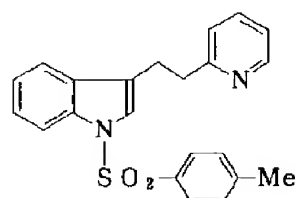
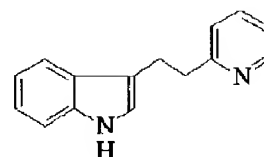
IR (cm⁻¹, nujol) 1590, 1185, 1180, 1120, 980, 755, 720

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 3.14 (br, 4H), 7.03 (d, 1H), 7.05-7.55 (9H), 7.78 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

【0023】実施例2

1-(4-メチルフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化12】

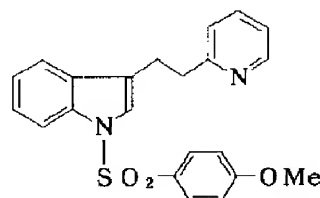


工程 ii) においてフェニルスルホニルクロライドに代えて 4-メチルフェニルスルホニルクロライドを使用する以外は実施例 1 の操作を繰返して標題の化合物を収率 92% で得た。

【0024】実施例3

1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化13】

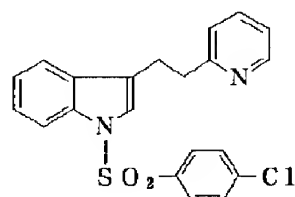


工程 ii) においてフェニルスルホニルクロライドに代えて 4-メトキシフェニルスルホニルクロライドを使用する以外は実施例 1 の操作を繰返して標題の化合物を収率 94% で得た。

【0025】実施例4

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化14】



50

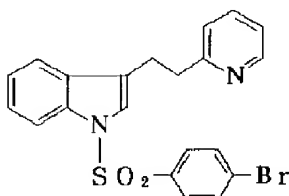
9

工程ii)においてフェニルスルホニルクロライドに代えて4-クロロフェニルスルホニルクロライドを使用する以外は実施例1の操作を繰返して標題の化合物を収率88%で得た。

【0026】実施例5

1-(4-プロモフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化15】

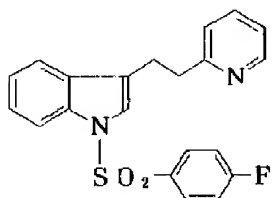


工程ii)においてフェニルスルホニルクロライドに代えて4-プロモフェニルスルホニルクロライドを使用する以外は実施例1の操作を繰返して標題の化合物を収率55%で得た。

【0027】実施例6

1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化16】

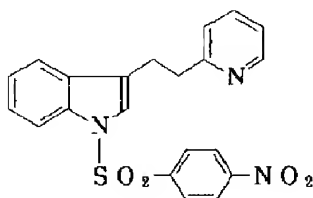


工程ii)においてフェニルスルホニルクロライドに代えて4-フルオロフェニルスルホニルクロライドを使用する以外は実施例1の操作を繰返して標題の化合物を収率57%で得た。

【0028】実施例7

1-(4-ニトロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化17】



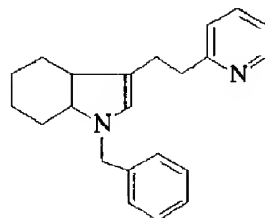
10

工程ii)においてフェニルスルホニルクロライドに代えて4-ニトロフェニルスルホニルクロライドを使用する以外は実施例1の操作を繰返して標題の化合物を得た。

【0029】実施例8

1-ベンジル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化18】



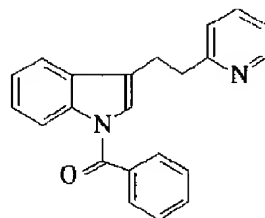
10

実施例1のi)の操作によって得られた3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール(0.7g)を乾燥ジメチルホルムアミドに溶解し、60%水素化ナトリウム(0.14g)続いて塩化ベンジル(0.8g)を加えて室温で2時間反応させた。反応終了後ベンゼンにそそぎ込み、水洗、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的物(0.9g)(収率92%)を得た。

【0030】実施例9

1-ベンゾイル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化19】



塩化ベンジルに代えて塩化ベンゾイルを用いる以外は実施例8の操作を繰返して標題化合物を88%の収率で得た。

【0031】上記した実施例2~9によって得られた化合物の物性を次に一括して表1に示す。

【0032】

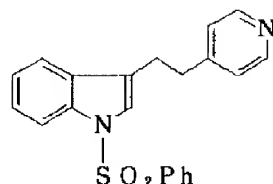
【表1】

40

化合物 \ 物性	性状	融点 (°C)	IR ν_{\max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ
実施例 2	黄色結晶	96	(KBr): 1592、1444、1365、1173、1126	(CHCl ₃): 2.33(s, 3H)、3.09-3.18(m, 4H)、7.04(d, 1H)、7.17-7.32(m, 6H)、7.48-7.56(m, 2H)、7.67(d, 1H)、7.96(d, 1H)、8.57(d, 1H)
実施例 3	黄色結晶	103~104	(KBr): 1597、1363、1263、1174、1121	(CHCl ₃): 3.10-3.18(m, 4H)、3.79(s, 3H)、6.84(d, 2H)、7.04(d, 1H)、7.11-7.19(m, 1H)、7.22-7.32(m, 3H)、7.48-7.56(m, 2H)、7.72(d, 2H)、7.96(d, 1H)、8.57(d, 1H)
実施例 4	黄色結晶	90~91	(KBr): 1596、1444、1368、1178、1129、763	(CHCl ₃): 3.11-3.19(m, 4H)、7.03(d, 1H)、7.14(q, 1H)、7.26-7.36(m, 5H)、7.49-7.56(m, 2H)、7.70(d, 2H)、7.95(d, 1H)、8.57(d, 1H)
実施例 5	黄色結晶	85~86	(KBr): 1575、1371、1177、1122、770、760、572	(CHCl ₃): 3.10-3.19(m, 4H)、7.03(d, 1H)、7.13-7.16(m, 1H)、7.22-7.34(m, 3H)、7.50-7.70(m, 6H)、7.94(d, 1H)、8.56(d, 1H)
実施例 6	白色結晶	108~109	(KBr): 1590、1497、1378、1192、678、580、540	(CHCl ₃): 3.12-3.19(m, 4H)、7.04-7.09(m, 2H)、7.14-7.17(m, 1H)、7.24-7.34(m, 6H)、7.50-7.57(m, 2H)、7.78-7.81(m, 2H)、7.96(d, 1H)、8.56(d, 1H)
実施例 7	黄色結晶	124~125	(KBr): 1594、1536、1348、1184、1120、738	(CHCl ₃): 3.11-3.20(m, 4H)、7.06(d, 1H)、7.14-7.17(m, 1H)、7.24-7.36(m, 3H)、7.50-7.58(m, 2H)、7.91-7.98(m, 3H)、8.21(d, 2H)、8.57(d, 1H)
実施例 8	黄色油状物質	-	(液膜): 1596、1472、1334	(CHCl ₃): 3.21(s, 4H)、5.25(s, 2H)、6.84(s, 1H)、7.05-7.28(m, 10H)、7.53(q, 1H)、7.63(d, 1H)、8.56(d, 1H)
実施例 9	黄色油状物質	-	(液膜): 1689、1599、1460、1377、1340	(CHCl ₃): 3.11-3.19(m, 4H)、7.00(s, 1H)、7.08(d, 1H)、7.14(q, 1H)、7.31-7.64(m, 9H)、8.39(d, 1H)、8.57(d, 1H)

【0033】実施例10

1-フェニルスルホニル-3-(2-(4-ピリジル)エチル)インドール
【化20】



【0034】i) 3-(2-(4-ピリジル)エチル)インドールの製造

50 実施例1の反応操作のi)において2-ビニルピリジン

13

に代えて4-ビニルピリジンを用いる以外は実施例1の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

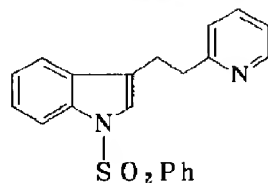
【0035】 mp. 149.5°

IR(cm^{-1} , KBr) 3160, 1610, 1420, 1350, 1220, 1010, 810, 745

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 3.02(m, 2H), 3.10(m, 2H), 6.88(s, 1H), 7.07-7.26(4H), 7.37(d, 1H), 7.61(d, 1H), 8.09(br, 1H), 8.48(m, 2H)

【0036】 ii) 1-フェニルスルホニル-3-(2-(4-ピリジル)エチル)インドールの製造

上記した i) の反応操作で得られる3-(2-(4-ピリジル)エチル)インドールに実施例1のii)の反応操

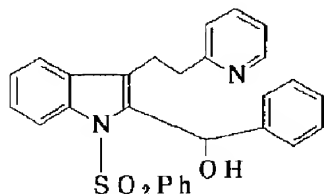


アルゴン気流中、1-フェニルスルホニル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール(2.0 g)を乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、室温でn-ブチルリチウム(1.5 M, 5.5 ml)を滴下し5分間反応させた。-78℃に冷却後ピリジン-3-アルデヒド(0.89 g)を滴下し、徐々に室温に戻した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題の化合物を結晶として得た(1.40 g)。

【0039】 実施例12

1-フェニルスルホニル-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化22】



ピリジン-3-アルデヒドに代えてベンズアルデヒドを用いる以外は実施例11の反応操作を繰返して標題化合物を4.2%の収率で得た。

【0040】 実施例13

1-フェニルスルホニル-2-(ヒドロキシ(2-チエニル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化23】

14

*作を繰返して標題化合物を得た。

【0037】 mp. 112.5°

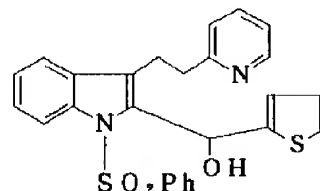
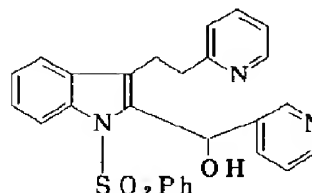
IR(cm^{-1} , KBr) 1610, 1450, 1365, 1180, 1130, 981, 755, 580

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 3.00(s, 4H), 7.03(m, 2H), 7.20-7.60(7H), 7.77(m, 2H), 7.99(d, 1H), 8.40(m, 2H)

【0038】 実施例11

1-フェニルスルホニル-2-(ヒドロキシ(3-ピリジル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化21】

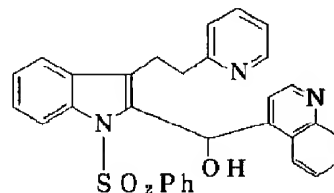


ピリジン-3-アルデヒドに代えて2-チオフェンアルデヒドを用いる以外は実施例11の反応操作を繰返して標題化合物を3.9%の収率で得た。

【0041】 実施例14

1-フェニルスルホニル-2-(ヒドロキシ(4-キノリニル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化24】

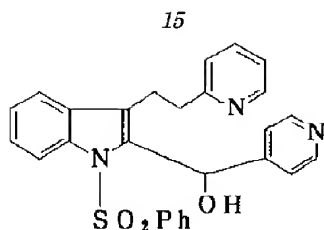


ピリジンアルデヒドに代えてキノリン-4-アルデヒドを用いる以外は実施例11の反応操作を繰返して標題化合物を3.8%の収率で得た。

【0042】 実施例15

1-フェニルスルホニル-2-(ヒドロキシ(4-ピリジル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化25】

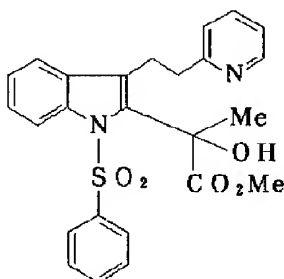


3-ピリジンアルデヒドに代えて4-ピリジンアルデヒドを用いる以外は実施例11の反応操作を繰返して標題化合物を62%の収率で得た。

【0043】実施例16

1-フェニルスルホニル-2-(1-メトキシカルボニル-1-ヒドロキシ)エチル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化26】

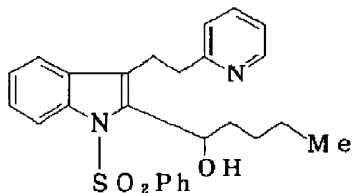


ピリジンアルデヒドに代えてアセトギ酸メチルを用いる以外は実施例11の反応操作を繰返して標題化合物を35%の収率で得た。

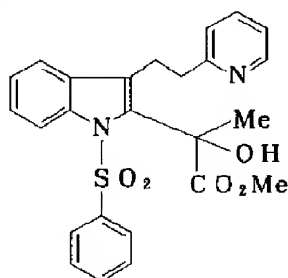
【0044】実施例17

1-フェニルスルホニル-2-(1-ヒドロキシ)ペンチル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

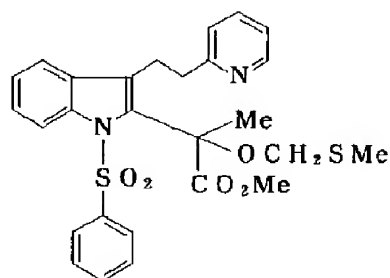
【化27】



ピリジンアルデヒドに代えてペンチルアルデヒドを用いる以外は実施例11の反応操作を繰返して標題化合物を53%の収率で得た。



*



1-フェニルスルホニル-2-(1-メトキシカルボニル-1-ヒドロキシ)エチル-3-(2-(2-ピリジ

50

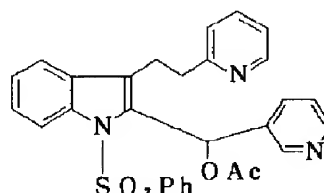
ル)エチル)インドール(N-3630)(0.5g)をジメチルスルホキシド(5ml)に溶解し、無水酢酸

16

*【0045】実施例18

1-フェニルスルホニル-2-(アセトキシ(3-ピリジル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化28】



10

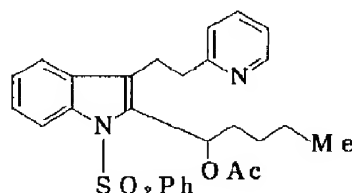
1-フェニルスルホニル-2-(ヒドロキシ(3-ピリジル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール(0.5g)をピリジンに溶解し、無水酢酸(0.13g)を加えて室温で一晩反応させた。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水洗浄、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題の化合物(0.40g)を得た。

20

【0046】実施例19

1-フェニルスルホニル-2-(1-アセトキシ)ペンチル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化29】



30

1-フェニルスルホニル-2-(1-ヒドロキシ)ペンチル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドールに実施例18と同様の反応を行ってアセチル基を導入して標題化合物を61%の収率で得た。

【0047】実施例20

1-フェニルスルホニル-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルチオメトキシ)エチル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化30】

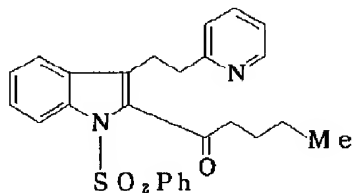
17

(6 ml)を加えて室温で一夜放置した。反応液をクロロホルムに溶解した後、30%炭酸カリウム水溶液で洗浄、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題の化合物(0.31 g)を得た。

【0048】実施例21

1-フェニルスルホニル-2-(1-オキソ)ペンチル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化31】



18

実施例17で得られた1-フェニルスルホニル-2-(1-ヒドロキシ)ペンチル-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール(0.4 g)をジメチルスルホキシド(5 ml)に溶解し、無水酢酸(6 ml)を加えて、室温で一夜放置した。反応液をクロロホルムに溶解した後、30%炭酸カリウム水溶液で洗浄、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題の化合物(0.16 g)を得た。

10 【0049】上記した実施例11~21によって得られた化合物の物性を一括して表2、表3に示す。

【0050】

【表2】

化合物 \ 物性	性状	融点 (°C)	IR _{max} ν cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ δ
实施例 11	白色 結晶	151°	(nujol): 1600、 1180、1035、960、 870	(CDCl ₃): 3.18(m, 3H)、3.40(m, 1H)、6.75(s, 1H)、6.9-7.65(d, 3H)、8.13(d, 1H)、8.30(d, 1H)、 8.45(d, 1H)、8.52(d, 1H)
实施例 12	黄色 結晶	124	(KBr): 3140、1450、 1373、1199、1129	(CHCl ₃): 3.00-3.18(m, 3H)、 3.21-3.33(m, 1H)、5.95(br. s, 1H)、6.68(s, 1H)、6.93(d, 1H)、 7.02-7.05(q, 1H)、7.19-7.54 (m, 4H)、8.13(d, 1H)、8.38(d, 1H)
实施例 13	白色 結晶	165~ 166	(KBr): 3150、1463、 1362、1171、757、 594	(CHCl ₃): 3.04-3.17(m, 3H)、 3.30-3.37(m, 1H)、6.00(br. s, 1H)、6.66(s, 1H)、6.87(d, 1H)、 6.94(d, 1H)、7.03(q, 1H)、7.09 (s, 1H)、7.18-7.50(m, 8H)、 7.58(d, 2H)、8.12(d, 1H)、8.36 (d, 1H)
实施例 14	黄色 結晶	132~ 135	(KBr): 3200、1599、 1454、1375、759	(CHCl ₃): 2.87-3.11(m, 4H)、 6.83(d, 1H)、6.92(t, 1H)、 7.22-7.76(m, 9H)、7.96(q, 2H)、 8.02(d, 1H)、8.10(d, 1H)、8.15 (d, 1H)、8.23(d, 1H)、8.69(d, 1H)、8.92(d, 1H)
实施例 15	無色無 定形固 体	69~ 70	(KBr): 3060、1600、 1450、1371、1174	(CHCl ₃): 2.94-3.01(m, 1H)、 3.09-3.31(m, 3H)、6.71(s, 1H)、 6.95(d, 1H)、7.02-7.05(m, 1H)、 7.21-7.52(m, 9H)、7.60(d, 2H)、 8.15(d, 1H)、8.30(d, 1H)、8.45 (d, 2H)
实施例 16	無色無 定形固 体	~40	(KBr): 3170、1740、 1596、1438、1174、 743	(CHCl ₃): 2.07(s, 3H)、3.54- 3.61(m, 2H)、3.72(s, 3H)、 3.82-3.90(m, 2H)、6.95(s, 2H)、 7.05-7.68(m, 8H)、8.44(d, 1H)、 8.58(d, 2H)

【0051】

【表3】

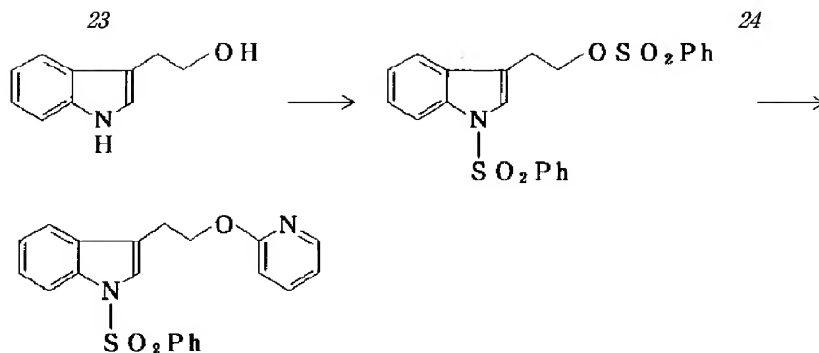
物性 化合物	性状	融点 (°C)	IR _{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ
実施例 17	無色結晶	118~120	(KBr):3150、2920、1598、1450、1374、750	(CHCl ₃): 0.89(t, 3H)、1.25-1.36(m, 4H)、1.84-1.91(m, 1H)、1.99-2.01(m, 1H)、3.13-3.21(m, 4H)、3.52-3.60(m, 1H)、5.27-5.31(m, 1H)、6.91-6.95(m, 1H)、7.04-7.61(m, 7H)、7.62(d, 2H)、8.07(d, 1H)、8.43(d, 1H)、8.57(t, 1H)
実施例 18	黄色油状物質	-	(液膜):1740、1595、1450、1374	(CHCl ₃): 2.17(s, 3H)、2.78-2.94(m, 2H)、3.08-3.16(m, 1H)、3.23-3.31(m, 1H)、6.88(d, 1H)、7.07-7.10(q, 1H)、7.17-7.59(m, 9H)、7.9(d, 2H)、8.07(s, 1H)、8.20(d, 1H)、8.51-8.58(m, 3H)
実施例 19	無色油状物質	-	(液膜):1747、1378、1236、1180	(CHCl ₃): 0.90(t, 3H)、1.34-1.45(m, 2H)、1.50-1.62(m, 2H)、1.88-2.05(m, 2H)、2.09(s, 3H)、2.92-3.08(m, 2H)、3.18-3.25(m, 1H)、3.25-3.35(m, 1H)、6.75-6.78(m, 1H)、6.95(d, 1H)、7.10-7.55(m, 8H)、7.95(d, 2H)、8.13(d, 1H)、8.58(d, 1H)
実施例 20	黄色油状物質	-	(液膜):2950、2925、1742、1594、1362、1179	(CHCl ₃): 2.10(s, 3H)、2.16(s, 3H)、3.19-3.22(m, 2H)、3.38-3.45(m, 1H)、3.49-3.56(m, 1H)、3.80(s, 3H)、4.66(q, 2H)、7.11-7.17(m, 4H)、7.30(t, 2H)、7.42(t, 2H)、7.58(d, 3H)、7.73(d, 1H)、8.57(d, 1H)
実施例 21	無色油状物質	-	(液膜):1689、1450、1369、1180	(CHCl ₃): 0.94(t, 3H)、1.35-1.44(m, 2H)、1.64-1.72(m, 2H)、2.91-3.04(m, 6H)、6.75(d, 1H)、7.05-7.47(m, 7H)、7.61(d, 2H)、8.05(d, 1H)、8.52-8.53(m, 1H)

【0052】 実施例 22

シ)エチル)インドール

1-フェニルスルホニル-3-(2-(2-ピリジルオキ

【化32】



2-(3-インドール)エタノール(0.5g)をベンゼン(50ml)に溶解し、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム(0.5g)を加え、氷冷下激しく攪拌しつつ50%水酸化ナトリウム水溶液(25ml)およびフェニルスルホニルクロライド(11.2g)を滴下した。室温で30分反応させた後、水を加えて有機層を分取し、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去して得た残留物をエーテル-n-ヘキサンから再結晶して1-フェニルスルホニル-3-(2-フェニルスルホニルオキシ)エチルインドール(12.2g)を得た。

【0053】2-ヒドロキシピリジン(0.7g)および60%水酸化ナトリウム(0.30g)を乾燥ジメチルホルムアミドに加え室温で10分攪拌した後、1-フェニルスルホニル-3-(2-フェニルスルホニルオキシ)エチルインドール(2.8g)を加え、60℃で1時間反応させた。反応液をベンゼンに注ぎ、水洗、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製、エーテルから再結晶して標題の化合物(0.95g)を得た。

【0054】mp. 123°

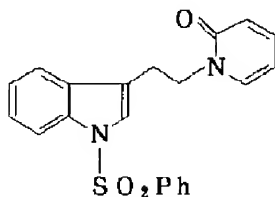
IR (cm⁻¹, nujol) 1610, 1600, 1285, 1180, 1025, 750

¹H-NMR(CDCl₃, δ) 3.15(t, 2H), 4.57(t, 1H), 6.72(d, 1H), 6.88(dd, 1H), 7.24-7.6(8H), 7.84(m, 2H), 7.98(d, 1H), 8.15(d, 1H)

【0055】上記した反応によって同時に、1-フェニルスルホニル-3-(2-(1-(2-ピリドニル))エチル)インドール(実施例22-2化合物)(0.97%)を得た。

【0056】

【化33】



mp. 114.8°

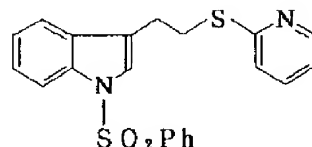
IR (cm⁻¹, nujol) 1670, 1600, 1190, 1125, 990, 780, 755

¹H-NMR(CDCl₃, δ) 3.14(t, 2H), 4.17(t, 2H), 5.88(t, 1H), 6.58(d, 1H), 6.81(dd, 1H), 7.20-7.58(8H), 7.84(m, 2H), 8.00(d, 1H)

【0057】実施例23

1-フェニルスルホニル-3-(2-(2-ピリジルチオ)エチル)インドール

【化34】



2-ヒドロキシピリジンに代えて2-メルカプトピリジンを用いる以外は実施例22の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

【0058】mp. 78.3°

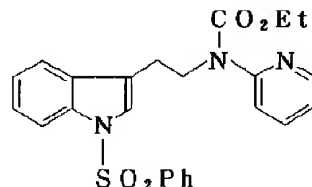
IR (cm⁻¹, KBr) 1590, 1455, 1370, 1180, 1130, 750, 605

¹H-NMR(CDCl₃, δ) 3.09(t, 2H), 3.46(t, 2H), 6.99(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.2-7.55(7H), 7.63(d, 1H), 7.86(m, 2H), 7.98(d, 1H), 8.46(d, 1H)

【0059】実施例24

1-フェニルスルホニル-3-(2-(N-エトキシカルボニル-N-(2-ピリジル))アミノ)エチルインドール

【化35】



2-ヒドロキシピリジンに代えてN-エトキシカルボニル-2-アミノピリジンを用いる以外は実施例22の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

【0060】mp. 油状

IR (cm⁻¹, neat) 1720, 1595, 1450, 1380, 1280, 1180, 980, 750

¹H-NMR(CDCl₃, δ) 1.21(t, 3H), 3.06(t, 2H), 4.15(q, 2H), 4.26(t, 2H), 7.02(t, 1H), 7.2-7.64(9H), 7.8

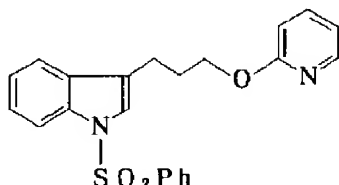
25

6(m, 2H), 7.96(d, 1H), 8.39(d, 1H)

【0061】実施例25

1-フェニルスルホニル-3-(3-(2-ピリジルオキシ)プロピル)インドール

【化36】



2-(3-インドール)エタノールに代えて3-(3-インドール)プロパノールを用いる以外は実施例22の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

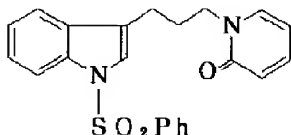
【0062】mp. 76.8°

IR (cm⁻¹, KBr) 1600, 1570, 1480, 1365, 1275, 1180, 790, 750

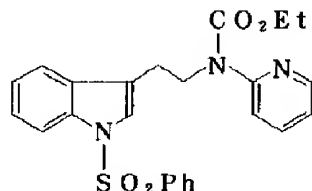
¹H-NMR(CDCl₃, δ) 2.17(m, 2H), 2.84(t, 2H), 4.34(t, 2H), 6.75(d, 1H), 6.88(m, 1H), 7.20-7.65(8H), 7.85(m, 2H), 7.99(d, 1H), 8.16(m, 1H)

【0063】上記した反応によって同時に、1-フェニルスルホニル-3-(3-(1-(2-ピリドニル)プロピル)インドール

【化37】



を得た。



1-フェニルスルホニル-3-(2-(N-エトキシカルボニル-N-(2-ピリジル)アミノ)エチル)インドール(N-3625)(2.8g)を乾燥テトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(0.48g)を加えて室温で1時間反応させた。反応終了後、水(0.5g)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)、水(1.5ml)を順次加え、精製した沈殿を濾別し、溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルより再結晶して標題の化合物を得た(1.20g)。

26

*【0064】mp. 136.0°

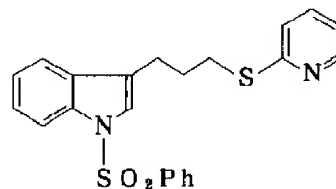
IR (cm⁻¹, KBr) 1660, 1595, 1450, 1380, 1180, 1135, 980, 730

¹H-NMR(CDCl₃, δ) 2.17(m, 2H), 2.73(t, 2H), 3.98(t, 2H), 6.14(t, 1H), 6.58(d, 1H), 7.15-7.52(9H), 7.86(m, 2H), 7.99(d, 1H)

【0065】実施例26

1-フェニルスルホニル-3-(3-(2-ピリジルチオ)プロピル)インドール

10 【化38】



2-(3-インドール)エタノールに代えて3-(3-インドール)プロパノールを用いる以外は実施例23の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

20 【0066】mp. 油状

IR (cm⁻¹, neat) 1585, 1455, 1420, 1375, 1180, 1130, 990, 760

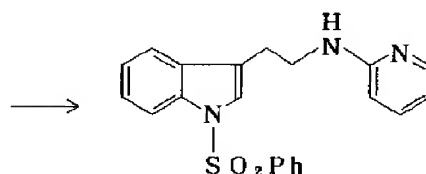
¹H-NMR(CDCl₃, δ) 2.11(m, 2H), 2.82(t, 2H), 3.19(t, 2H), 6.98(m, 1H), 7.15-7.51(9H), 7.85(m, 2H), 7.99(d, 1H), 8.45(m, 1H)

【0067】実施例27

1-フェニルスルホニル-3-(2-(N-(2-ピリジル)アミノ)エチル)インドール

【化39】

*30



【0068】mp. 121.5°

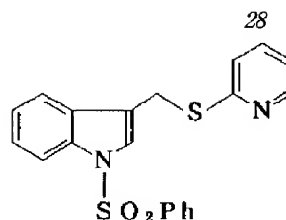
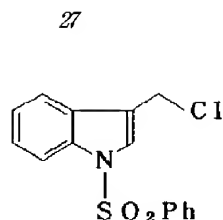
IR (cm⁻¹, KBr) 3430, 1610, 1510, 1450, 1360, 1175, 985, 745, 605

¹H-NMR(CDCl₃, δ) 2.98(t, 2H), 3.63(q, 2H), 4.50(br, 1H), 6.33(d, 1H), 6.58(m, 1H), 7.13-7.53(8H), 7.85(m, 2H), 8.00(d, 1H), 8.10(d, 1H)

【0069】実施例28

1-フェニルスルホニル-3-(2-ピリジルチオ)メチルインドール

【化40】



2-メルカプトピリジン (0.35 g) および水素化ナトリウム (0.13 g) を乾燥ジメチルホルムアミドに溶解し、室温で10分反応させた後1-フェニルスルホニル-3-クロロメチルインドール (0.90 g) を加え30分反応させた。反応液をベンゼンにそそぎ込み、水洗、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルより再結晶して標題の化合物 (0.80 g) を得た。

【0070】 mp. 94.8°

IR (cm⁻¹, KBr) 1585, 1420, 1380, 1190, 1125, 985, 755, 610

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 4.52 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.61 (8H), 7.76 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.50 (d, 1H)

【0071】 実施例 29

1-フェニルスルホニル-3-(1-(2-ピリドニル)メチル)インドール

【化41】



2-メルカプトピリジンに代えて2-ヒドロキシピリジンを用いる以外は実施例28の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

【0072】 mp. 145.3°

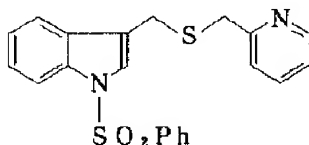
IR (cm⁻¹, KBr) 1670, 1550, 1450, 1370, 1175, 975, 770, 610

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 5.27 (s, 2H), 6.11 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.20-7.63 (9H), 7.89 (m, 2H), 7.97 (d, 1H)

【0073】 実施例 30

1-フェニルスルホニル-3-(2-ピリジル)メチルチオメチルインドール

【化42】



2-メルカプトピリジンに代えて2-(メルカプトメチル)ピリジンを用いる以外は実施例28の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

【0074】 mp. 油状

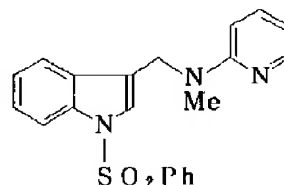
IR (cm⁻¹, neat) 1600, 1455, 1380, 1180, 1130, 980, 750

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 3.68 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.15-7.65 (10H), 7.90 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

【0075】 実施例 31

1-フェニルスルホニル-3-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)メチルインドール

【化43】



2-(メチルアミノ)ピリジン (0.7 g) および1-フェニルスルホニル-3-クロロメチルインドール (1.0 g) をアセトニトリルに溶解し無水炭酸カリウム (0.5 g) を加えて70℃で2時間反応させた。反応終了後溶媒を留去し、クロロホルムに溶解、水洗、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルから再結晶して標題の化合物 (0.42 g) を得た。

【0076】 mp. 123.0°

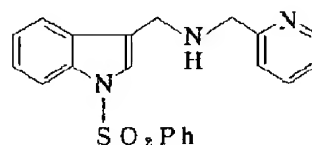
IR (cm⁻¹, KBr) 1600, 1500, 1430, 1365, 1180, 980, 770, 610

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 2.98 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.37-7.53 (6H), 7.79 (m, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.22 (d, 1H)

【0077】 実施例 32

1-フェニルスルホニル-3-(2-ピリジル)メチルアミノメチルインドール

【化44】



2-(メチルアミノ)ピリジンに代えて2-(アミノメチル)ピリジンを用いる以外は実施例31の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

【0078】 mp. 油状

IR (cm⁻¹, neat) 3340, 1600, 1455, 1370, 1180, 1130, 980, 750

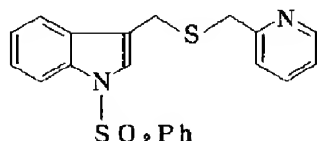
29

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 3.94(s, 2H), 3.96(s, 2H), 7.15-7.67(10H), 7.87(m, 2H), 7.99(d, 1H), 8.57(d, 1H)

【0079】実施例33

1-フェニルスルホニル-3-(2-ピリジル)メチルチオメチルインドール

【化45】



2-(メルカプトメチル)ピリジン(0.40g)および1-フェニルスルホニル-3-クロロメチルインドール(0.8g)をエタノールに溶解し、ナトリウムエトキシド(0.2g)を加えて室温で3時間反応させた。溶媒を留去し、残留物をクロロホルムに溶解、水洗、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題の化合物(0.25g)を得た。

【0080】mp. 油状

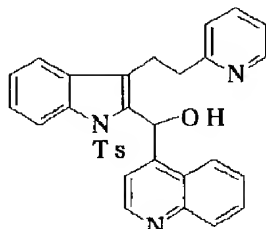
IR (cm^{-1} , neat) 1600, 1455, 1380, 1180, 1130, 980, 750

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 3.68(s, 2H), 3.78(s, 2H), 7.15-7.65(10H), 7.90(m, 2H), 7.98(d, 1H), 8.57(d, 1H)

【0081】実施例34

1-(4-メチルフェニルスルホニル)-2-(ヒドロキシ-(4-キノリニル)メチル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール

【化46】



アルゴン気流中、1-(4-メチルフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドール(2.0g)を乾燥テトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、室温でn-ブチルリチウム(1.5M, 5.5ml)を滴下し5分間反応させた。-78℃に冷却後キノリン-4-アルデヒド(1.44g)を滴下し、徐々に室温に戻した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去して得た残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して標題の化合物を得た。

【0082】無定形粉末

IR (KBr) 1593, 1453, 1367, 1172, 749, 669, 578

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 2.29(3H, s), 2.84(1H, m), 2.9-3.1

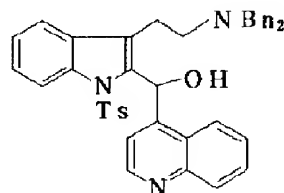
30

(3H, m), 6.80(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.91(1H, t-like, $J=6.1\text{Hz}$), 7.03(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.3-7.5(6H, m), 7.6-7.7(3H, m), 7.94(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)

【0083】実施例35

1-(4-メチルフェニルスルホニル)-2-(ヒドロキシ-(4-キノリニル)メチル)-3-ジベンジルアミノエチルインドール

10 【化47】



1-(4-メチルフェニルスルホニル)-3-(2-(2-ピリジル)エチル)インドールに代えて、1-(4-メチルフェニルスルホニル)-3-ジベンジルアミノエチルインドールを用いる以外は実施例34の反応操作を繰返して標題化合物を得た。

【0084】無定形粉末

IR (KBr) 3398, 1454, 1367, 1193, 747, 669, 580

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 2.24(5H, br. s), 2.48(2H, m), 3.27(2H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.46(2H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.97(3H, m), 7.16(1H, m), 7.26(2H, m), 7.33(2H, m), 7.52(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)

30 【0085】以上、本発明の化合物の合成方法とその物性を実施例によって詳細に説明したが、次ぎに本発明の化合物が有するp-糖蛋白の機能抑制作用、および抗癌活性増強作用について実施例において具体的に説明することにする。

【0086】実施例36

p-糖蛋白の機能抑制作用

p-糖蛋白は、抗癌剤結合部位を有し、細胞内の抗癌剤を結合した後、能動的に排出する。p-糖蛋白への抗癌剤の結合を抑制する作用を以下の方法で検討した。

40 【0087】ヒト鼻腔表皮由来腫瘍細胞(KB)の薬剤耐性株(KB-C2)細胞を24×24cmのディッシュ(GIBCO)中で秋山らの報告どおりに培養した後(Akiyama, S. et al, Somatic Cell Mol. Genet. 11:117~126, 1985)、細胞を集め、細胞膜小胞を秋山らの報告した方法で調製した。(Akiyama, S. et al, Mol. Pharmacol. 33:144~147, 1988)。

【0088】細胞膜小胞上のp-糖蛋白の機能抑制作用は、p-糖蛋白の抗癌剤結合部位に結合する事の確かめられている[^3H]アジドピンの、p-糖蛋白への結合を

抑制する作用で検討した。

【0089】細胞膜小胞と $0.7 \mu\text{M}$ [^3H] アジドピン ($53\text{Ci}/\text{mmol}$) とを15分間室温で薬剤の存在下あるいは非存在下で反応させた。その後366nmの光を25℃で20分間照射して、p-糖蛋白上に結合した [^3H] アジドピンを不可逆的にp-糖蛋白に結合させた。その後、吉村らの方法 (Yoshimura, A. et al. J.B.C. 264, 16282~16291, 1989) に従っ*

$$\left(1 - \frac{\text{薬剤添加時の密度}}{\text{薬剤無添加時の密度}}\right) \times 100 (\%)$$

【0091】結果は表4のとおりである。

※【表4】

【0092】

※

インドール誘導体のp-糖蛋白機能阻害作用

化合物(添加量 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	p-糖蛋白機能阻害作用(%)
対 照	0
実施例1の化合物(100)	98
実施例11の化合物(100)	95
実施例22の化合物(100)	89
実施例22-2の化合物(100)	62

【0093】実施例37

抗癌活性増強作用

ヒト鼻腔表皮由来腫瘍細胞 (KB) の薬剤耐性株KB-C-2細胞 1×10^5 個を60mm径のシャーレ中でイーグル培地にて18時間培養後、ビンクリスチンおよび本発明のインドール誘導体を、それぞれ $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、30 $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で単独または組み合わせて添加し、さらに2日間培養した。容器底面に接着して増殖した細胞を0.25%トリプシンで処理して細胞懸濁液とした後、細胞数を血球計算板で算出した。その結果、アドリ

*て、反応液をSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけた後、4日間オートラジオグラムを行ない、オートラジオグラム上のp-糖蛋白に由来するバンドの密度を測定する事により、p-糖蛋白に結合した [^3H] アジドピンの量を測定した。 [^3H] アジドピンのp-糖蛋白への結合の阻害率を次の式より算出した。

【0090】

【数1】

アマイシン、ビンクリスチンおよび本発明のインドール誘導体単独では細胞の増殖抑制は認められなかった。これに対し、本発明のインドール誘導体とアドリアマイシンまたはビンクリスチンとを組み合わせたものでは薬剤耐性細胞に対するこれらの化合物の細胞増殖抑制効果が増強されることが認められた。以上の結果は表5に示される。

【0094】

【表5】

インドール誘導体の癌多剤耐性克服作用

化合物(濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	比細胞増殖率(%)
対 照	100
ビンクリスチン(0.1)	100
実施例13の化合物(3)	100
実施例13の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	5
実施例14の化合物(3)	100
実施例14の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	10
実施例15の化合物(3)	100
実施例15の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	15
実施例19の化合物(3)	100
実施例19の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	11
実施例24の化合物(3)	100
実施例24の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	9
実施例27の化合物(3)	100
実施例27の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	10
実施例5の化合物(3)	100
実施例5の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	11
実施例6の化合物(3)	100
実施例6の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	13
実施例18の化合物(3)	100
実施例18の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	6
実施例21の化合物(3)	100
実施例21の化合物(3)+ビンクリスチン(0.1)	11

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/06	2 0 9	8829-4C		
401/12	2 0 9	8829-4C		
401/14	2 0 9	8829-4C		
409/14	2 1 3	8829-4C		
(72)発明者 高橋 敏博			(72)発明者 杉田 正徳	
埼玉県川越市岸町1丁目25番地53			埼玉県坂戸市三光町50番地16	
			(72)発明者 鈴木 千華子	
			埼玉県富士見市山室2丁目23番22号	